

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 13

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Guy, Etienne LAVOREL

Né le 18 Juillet 1929 à Vetraz-Monthoux

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA DÉTERMINATION
DU SEXE GÉNÉTIQUE ET
DE SES APPLICATIONS EN ENDOCRINOLOGIE

Président: Monsieur de GENNES (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI'

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1957

Nº

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Guy, Etienne L A V O R E L

Né le 18 juillet 1929 à Vétraz-Monthoux

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DETERMINATION DU SEXE GENETIQUE
ET DE SES APPLICATIONS EN ENDOCRINOLOGIE

--:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	FASQUELLE	
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports }	CHAILLET-BERT	
Biologie Médicale	FAUVERT	
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.	
Carcinologie	N.	
Chimie Médicale	JAYLE	
Cliniques Chirur. {	Hôtel-Dieu	BROCQ
	Broussais	G.d'ALLAINES
	Salpêtrière	MOULONGUET
	Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	{ MERLE d'AU- BIGNE	
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN	
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	FEVRE	
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD	
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.	
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS	
	LÉLONG	
Clinique de Puériculture	DEGOS	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	CHEVALLIER	
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE	
Clinique des maladies du systè- me nerveux }		

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des } maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANCON
	MOREAU
	de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES
MM.

Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSER GOUYGOU CHRISTOL NEVOT BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J DUPERRAT TUCHMANN BULLIARD COUJARD N... CORNET BOYER DEPARIS BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER(CI) POILLEUX THOMERET VERNE(J M) MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI CI. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Bactério- logie		Pat.expé riment.	
Biol. méd.			
Chimie méd.			
Dermato-syphil.			
Embryologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Mal. infect.			
Médecine) légale et du Trav.)		Pat. méd.	
Neurochir.			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmo- logie		Pédiatrie	
Orthopédie		Pharmacol.	
Oto-rhino- laryngo.			
Parasito.		Physiol.	
Parasito.col.			
		Physique	
Pat. chir.		médicale	
		Pneum. phthis.	

	MM.		MM.
Psychiatrie	(BARUK PICHOT	Stomato	(CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chir	(AMELINE HUGUIER LEGER PADOVANI ROUX	Urologie	(COUVELAIRE BROUET DREYFUS FAUVERT
	(RUDLER SIGARD	Clinique m ^é l.	(HAGUENAU HAMBURGER KOURILSKY
	Clinique } (ECALE		(MARCHAL
	obstét. } (MYER		(SOULIE
	Clinique } (OFFRET		
ophtal } (RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint M^{lle} CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur M^{lle} GOICHON
Bibliothécaires (Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A ma Famille,

A tous mes Amis,

Qui m'ont secondé dans mes
études.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur de GENNES,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueu-
se reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Lyon,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DETERMINATION DU SEXE GENETIQUE
ET DE SES APPLICATIONS EN ENDOCRINOLOGIE

- :-

- I -

INTRODUCTION

- : -

Il existe un certain nombre d'états endocriniens, à vrai dire rares, dans lesquels il est nécessaire de faire le diagnostic du sexe du malade, de réaliser son bilan hormonal, de confronter les données anatomiques avec les tendances psychiques. Il s'agit de problèmes délicats, voire douloureux, pour lesquels on ne saurait s'entourer de trop de précautions. Le type peut-être le plus net des états qui posent de tels problèmes est le syndrome de TURNER-ALBRIGHT, qui associe une petite taille, un impubérisme, des malformations congénitales telles que cou palmé et cubitus valgus, pour lequel pendant plusieurs années on n'a tenu compte que de l'élévation du taux d'excrétion urinaire de la folliculostimuline hypophysaire ; les malades étaient considérés comme de sexe féminin, la lésion anatomique primordiale étant une lésion ovarienne. Ce n'est que ces dernières années, avec l'application des nouvelles méthodes de détermination du sexe génétique, qu'on a pu rectifier cette donnée, et attribuer à un certain nombre

de ces malades leur sexe véritable, masculin.

En effet, une série de travaux récents a montré que la structure nucléaire des cellules somatiques, et tout d'abord cutanées, comportait un élément caractéristique du sexe femelle, dont l'origine semble se rapporter aux caractères chromosomiques spéciaux à chaque sexe (HINGLAIS). Cette différence sexuelle a été constatée d'abord chez l'animal, au niveau de la cellule nerveuse, puis a été retrouvée chez l'être humain, dans la peau, dans la muqueuse buccale et vaginale. Test simple entre des mains expérimentées, on possédait ainsi un moyen qui sembla décisif pour trancher du sexe dans les cas douteux. Nous verrons qu'en pratique, ce moyen peut donner lieu à des controverses et hésitations, car il existe des cas complexes, dans lesquels le sexe chromosomique ne suffit pas à établir le sexe génétique véritable du sujet.

C'est sur les dimensions de la masse de chromatine présente dans le noyau des cellules, cette "sex chromatin" des auteurs anglo-saxons, que porte le diagnostic sexuel différentiel réalisé par un véritable "test chromosomique du sexe". Nous nous proposons d'en étudier ici les principes, les techniques et les applications cliniques.

Mais avant d'entrer dans le vif de notre sujet, voyons quels sont les travaux qui ont été consacrés à la question pour la mener là où elle est actuellement. Comme toujours, si les examens cytologiques actuellement utilisés dans la détermination du sexe génétique sont de date récem-

te, ils n'en reposent pas moins sur des notions progressivement acquises.

C'est en 1942 que SEVERINGHAUS étudiant le sexe chromosomique d'un intersexué humain, put établir, sur les biopsies testiculaires de ce sujet, l'existence de 46 autosomes et les allosomes XY de la série spermatique. Par la suite, et sur des bases expérimentales, BARR et ses collaborateurs devaient détecter le sexe chromosomique dans les noyaux intermitotiques par la présence dans la plupart des noyaux cellulaires chez les animaux femelles d'une masse de chromatine présente seulement très rarement dans les noyaux cellulaires chez les mâles. Cette masse de chromatine correspond donc au chromosome sexuel, est déterminée génétiquement, et constante dans les organismes femelles, est exceptionnelle dans les organismes mâles.

Les travaux de BARR et BERTRAM - 1949-1950 - avaient porté sur la morphologie du noyau des cellules somatiques en interphase, dans la cellule nerveuse du ganglion hypoglosse de la chatte. Cette masse de chromatine de un micron de diamètre environ fut retrouvée dans douze régions différentes du système nerveux de la même espèce. Mais bientôt, on devait constater que l'aspect de "satellite" nucléaire primitivement observé n'était en fait pas constant ; le corps paranucléaire apparaît dans le noyau de la névroglie sous forme de croissant plan convexe accolé à la membrane nucléaire. Plutôt que le terme de satellite nucléaire primitivement utilisé, les auteurs américains adoptèrent celui de "sex chromatin". MOORE et BARR devaient décrire cet aspect de différence sexuelle dans le noyau neuronique de diverses es-

pèces animales, chien, martre, skunks, furet, raton laveur, chèvre ; GRAHAM décrit cette différence sexuelle chez le chat (1952), COIDAN chez les rongeurs, PRINCE chez le macaque Rhesus.

Ainsi, ce furent d'abord les noyaux des cellules nerveuses qui furent utilisés dans la recherche de cette masse chromosomique paranucléaire, cette chromatine sexuelle. Mais, fait nouveau, MOORE en 1953 utilisa la biopsie cutanée, et l'appliqua à la clinique humaine, puisque son sujet était un hermaphrodite. MOORE et BARR encore, en 1953, décrivirent la morphologie des noyaux des névroglies chez les mammifères. En 1954, WILKINS et ses collaborateurs utilisent la recherche du sexe chromosomique en pathologie chez une femme atteinte d'agénésie ovarienne. Cette même année, POLANI recherche le sexe chromosomique dans un cas de syndrome de Turner avec coarctation de l'aorte : syndrome fait de petite taille, impubérisme et malformations congénitales diverses.

MOORE et BARR en 1954 étudient la morphologie nucléaire selon le sexe dans les tissus humains : MARBERGER et NELSON décrivent les différences sexuelles des noyaux des cellules épidermiques humaines. HUNTER parle de "sexing skin". DAVIDSON, toujours en 1954, indique une différence morphologique sexuelle dans les polymorphonucléaires. EMERY rapporte diverses observations cliniques dans lesquelles la biopsie cutanée a permis de déterminer le sexe. BARR et HOBBS recherchent le sexe chromosomique chez les individus qui se vêtent contrairement à leur sexe somatique : ils appliquent également la méthode dans les cas d'hermaphrodisme.

Puis les applications cliniques du test se multiplient à partir de 1955. GRUMBACH et collaborateurs utilisent la détermination du sexe chromosomique en cas d'agénésie ovarienne. HINGLAIS et HINGLAIS exposent les techniques du test chez l'adulte, LE-MAIRE étudie le sexe génétique dans les cas de dysgénésie gonadique et de syndrome de TURNER-ALBRIGHT.

Cette année 1955 est marquée par l'avènement d'une nouvelle technique, celle qui utilise le frottis de la muqueuse buccale pour la recherche du sexe génétique (MARB-ERGER). Cette méthode est également utilisée par MOORE et BARR, SOHVAL utilise la biopsie cutanée, et THIRIEZ fait en 1956 une revue d'ensemble des différentes méthodes de détermination du sexe chromosomique. NIEMANN et collaborateurs donnent également en 1956 un aperçu sur la différenciation sexuelle et sur les différentes méthodes cytologiques de la déterminer. GREEN-BLATT utilise la muqueuse endobuccale et applique le test aux dysgénésies gonadiques avec manifestations androgéniques chez un eunuchoïde femelle. Enfin en Hollande, CARPENTIER propose d'appliquer le test aux frottis vaginaux.

Tels sont les principaux travaux qui ont été entrepris sur la question. Ils vont nous permettre d'envisager d'abord LES PRINCIPES sur lesquels repose le test, cette notion de masse de chromatine paranucléaire présente constamment dans les cellules appartenant à un organisme femelle ;

Nous en exposerons ensuite les techniques, que la recherche du sexe se fasse sur des biopsies cutanées, sur des frottis de muqueuse buccale ou vaginale.

Nous passerons alors aux applications pratiques de ces méthodes, dont nous verrons d'abord les résultats chez les sujets normaux. Puis nous verrons qu'en cas d'anomalies du comportement, de malformations sexuelles, dysgénésie ovarienne, hermaphrodisme et surtout pseudo-hermaphrodisme, aménorrhée primaire, enfin dans la détermination du sexe du fœtus, et dans certains cas médico-légaux, ce test peut être utile. Mais il faut savoir en tirer le maximum de signification, et aussi en connaître les limites, faute de quoi on risque des interprétations erronées.

- II -

PRINCIPES

- :-

Nous avons déjà dit que le principe du test cytologique de la détermination génétique du sexe reposait sur la présence dans les cellules de l'organisme femelle, d'une masse prénucléaire de chromatine qui manque dans l'organisme mâle, ou est à tout le moins de volume très restreint.

Ce corpuscule de chromatine s'est jusqu'à présent montré dans les cellules épidermiques, les cellules nerveuses, ce qui n'a pour ces dernières qu'un intérêt expérimental, et non pratique, dans les polynucléaires neutrophiles circulant dans le sang, enfin dans les cellules de la muqueuse buccale et de la muqueuse vaginale. En dehors des névroglies, les autres cellules sont donc d'accès facile, et l'on comprend que leur examen sur des frottis puisse passer dans la pratique courante.

Deux hypothèses sont susceptibles d'expliquer l'origine et la constitution de ce corpuscule de chromatine vu dans les cellules femelles :

- ou bien cet amas de chromatine provient de la fusion des parties hétérochromatiques des deux chromosomes X de la femelle ;

- ou bien ce corpuscule est un élément autonome synthétisé par le noyau à partir des acides désoxyribonucléiques sous l'action provenant des gènes sexuels qui ont un effet féminisant.

La première hypothèse semble la plus logique à NIEMANN et PIERSON, parce qu'elle s'accorde avec le fait que le corpuscule, ou satellite nucléaire, n'est pas visible dans toutes les cellules femelles, et qu'un élément similaire, bien que de moindres dimensions, peut être trouvé dans les cellules mâles.

Reste la question : pourquoi un corpuscule de volume à peu près moitié de celui qui est trouvé dans les cellules femelles, n'existe-t-il pas avec une fréquence analogue dans les cellules mâles ? Il n'est pas impossible que les applications de la photomicrographie électronique apportent dans ce domaine des éclaircissements.

BARR et HOBBS, partant du fait que les noyaux des cellules femelles contiennent une masse particulière de chromatine, dite chromatine sexuelle, qui est rarement présente dans les noyaux des cellules mâles ont cherché eux aussi à expliquer ces différences. Pour des raisons encore mal élucidées, et dans lesquelles on peut peut-être faire intervenir les dimensions réduites du chromosome Y, le complexe chromosomique sexuel XY du noyau des cellules mâles ne donne pas naissance à une masse de chromatine sexuelle aussi volumineuse que celle des cellules femelles.

Dès 1928, EVANS et SWEZY avaient pu prouver qu'il existait entre chromosomes mâles et chromosomes femelles humains, deux différences :

- une différence réside dans les chromosomes sexuels proprement dits ;

- une autre différence concerne la longueur des autosomes des cellules somatiques, la plus longue des paires des autosomes étant plus allongée encore chez le mâle que chez la femelle.

Or, on admet actuellement qu'il existe chez l'homme, et d'ailleurs également chez les mammifères, deux chromosomes X chez la femelle, et chez le mâle un seul chromosome X mais aussi un chromosome Y, beaucoup plus petit que le chromosome X, de longueur moitié moindre.

L'amélioration des techniques de coloration a permis de constater que les portions hétéro-chromatiques des deux chromosomes X des cellules femelles se fondent en une seule masse chromatique de volume assez important, et de morphologie suffisamment typique pour que ce corpuscule apparaisse nettement au sein de la chromatine nucléaire, ou plus exactement à ses côtés. Ce corpuscule est donc parfaitement identifiable, et cette chromatine sexuelle peut devenir par sa présence un indice précieux du sexe génétique de l'individu à qui appartient cette cellule. Cette chromatine sexuelle est très riche en acide désoxyribonucléique.

Malheureusement pour la valeur du test, la chromatine sexuelle si elle est beaucoup plus fréquente dans les cellules fe-

melles, n'est pas l'apanage exclusif de celles-ci, tout d'abord parce que ce n'est qu'une différence de dimensions de la masse de chromatine qui distingue les noyaux mâles des noyaux femelles et que, aussi, ce n'est qu'une différence de fréquence dans l'apparition du corpuscule de chromatine sexuelle qui distingue cellules femelles de cellules mâles. Mais si la chromatine sexuelle du noyau des cellules mâles paraît exister constamment, elle est de trop faibles dimensions pour pouvoir toujours être aperçue, dans le réseau chromatique d'ensemble. Il n'est pas impossible que ce petit volume de la chromatine sexuelle mâle soit en rapport avec les petites dimensions du chromosome Y : HINGLAIS y voit la cause probable de cette différence sexuelle.

Ainsi, le test cytologique perd déjà de sa signification par le fait de l'inconstance de la différence entre noyaux mâles et noyaux femelles :

- possibilité de la présence du corpuscule de chromatine dans le noyau de cellules mêmes ;

- possibilité également de l'absence

- ou de l'invisibilité - de la masse chromatique sexuelle dans les noyaux des cellules femelles.

C'est donc par une numération des noyaux porteurs de la masse chromatique sexuelle que l'on pourra faire dire au test s'il y a lieu de conclure au sexe génétique mâle ou femelle. Selon le tissu étudié, on trouvera de 1 à 21 pour 100 de noyaux porteurs de masse chromatique sexuelle dans les cellules mâles ; et de 62 à 82 pour 100 des

noyaux porteurs de masse chromatique sexuelle dans les cellules femelles. Ainsi, on pourra opposer des chiffres significatifs : de 2 à 13 pour 100 contre 69 à 78. Cette différence nucléaire sexuelle existe au niveau de divers tissus animaux et humains, et aussi chez les invertébrés. Au niveau des cellules épithéliales humaines, les aspects ont été décrits comme suit par MOORE et BARR :

Les noyaux de la stratum spinosum de Malpighi présentent chez la femme une masse plan convexe de chromatine presque toujours située à la face interne de la membrane nucléaire, masse caractéristiquement distincte, dans presque tous les cas, des autres particules chromatiques. Egalement bien distincte du nucléole, cette masse, très fréquente chez cinquante femmes normales, s'est montrée très rare chez cinquante hommes normaux, les examens étant faits après coloration hématoxyline éosine. La fréquence moyenne a été de 69 pour 100 de noyaux femelles porteurs de masses chromatiques, contre 5 pour 100 de noyaux mâles ; ainsi, il s'agit d'écarts de 52 à 85 contre 1 à 14.

MOORE et BARR enfin ont insisté sur l'absence de cas intermédiaires entre ces deux extrêmes mâle et femelle ; par conséquent, cette numération a bien une valeur utilisable.

Tels sont les principes sur lesquels se fonde l'examen cytologique et la recherche de masses de chromatine nucléaire particulières aux deux sexes.

Voyons maintenant par quelles méthodes cet examen a pu être codifié, qu'il

s'agisse d'examiner des biopsies cutanées, des frottis de muqueuse vaginale ou buccale, ou même, comme quelques auteurs l'ont récemment proposé, les noyaux des polymorphonucléaires du sang circulant.

- III -

TECHNIQUES

- :-

Le diagnostic chromosomique du sexe se fait actuellement sur des biopsies cutanées, des frottis de muqueuse buccale et vaginale. Nous n'avons pas trouvé d'applications pratiques de la recherche de la masse chromatique nucléaire dans les polynucléaires du sang circulant, bien que cette méthode paraisse d'une réalisation plus simple que les précédentes.

Le diagnostic chromosomique du sexe sur les cellules de la peau. Aussi bénigne que soit l'intervention, le prélèvement d'un fragment cutané est encore plus traumatisant que la prise d'un frottis muqueux. C'est pourquoi sans doute la méthode de la biopsie cutanée tend-elle à céder le pas à celle des frottis de muqueuse. Par ailleurs, selon MOORE et BARR, il existe une certaine difficulté à obtenir dans certains cas des fragments cutanés montrant les détails de la structure nucléaire.

EMERY et MAC MILLAN, par contre, estiment que les biopsies cutanées offrent de gros avantages. Ils ont étudié 54 échantillons de peau prélevés par biopsie chez des

enfants, 55 échantillons provenant de nouveau-nés et prélevés post-mortem, et 10 échantillons pris par biopsie chez l'adulte. Leurs observations ont confirmé ce que BARR avait constaté avant eux, à savoir que le sexe pouvait être ainsi déterminé. Des résultats exacts ont été obtenus dans 8 des prélèvements post-mortem, et dans les deux autres cas les réponses ont été douteuses mais non erronées.

SOHVAL et collaborateurs pensent que l'examen des biopsies cutanées est une méthode simple, facile et précise, ce qu'ils ont pu constater chez 28 sujets mâles et 27 femmes sexuellement et hormonalement normaux.

Le diagnostic chromosomique du sexe sur les frottis de muqueuse buccale. Nous insisterons davantage sur les détails techniques de cette méthode, plus généralement utilisée actuellement. La méthode a été mise au point par MOORE et BARR, par MARBERGER et NELSON. Ces auteurs ont utilisé comme coloration la méthode de Feulgen et le violet de crésyl, dont THIRIEZ n'a pas été satisfait, pas plus que de la coloration par le vert de Méthyle et par l'hématoxyline de Harris. THIRIEZ n'a pas non plus obtenu de différence sexuelle nette par l'examen des frottis non colorés au microscope à contraste de phase. Aussi a-t-il mis au point une coloration directe à l'orcéine acétique qui lui a donné de bons résultats et dont nous résumerons ici la technique :

Le prélèvement se fait par frottement assez énergique de la muqueuse buccale jugale avec l'extrémité d'une lame, à préférer à la curette métallique ou à l'abaisse-langue. Le prélèvement recueilli est très légèrement

étalé sur une autre lame. Immédiatement, avant le séchage, on verse sur le prélèvement une ou deux gouttes de solution d'orcéine :

1 gramme d'orcéine est dissous dans 45cc d'acide acétique glacial, on chauffe sans bouillir pendant trente minutes, on filtre. Au moment de l'emploi. on dilue dans une quantité égale d'eau. On laisse le colorant en contact pendant deux à cinq minutes au cours desquelles la lame est passée à la flamme à deux ou trois reprises. On éponge sur la lamelle, et on procède à l'examen. Toute l'opération doit être effectuée rapidement, dépôt du colorant sur la lame avant que le prélèvement n'ait séché, examen dans les minutes qui suivent immédiatement. En plongeant quelques instants la lame dans l'alcool absolu et en montant la préparation, selon les méthodes habituelles, on peut cependant conserver le frottis pour un examen plus tardif. Mais retarder la coloration même si le frottis a été fixé, ne donnera pas de bons résultats. La technique est simple et obligatoirement rapide, ce qui, en contrepartie, comporte l'inconvénient d'obliger le malade à se présenter au laboratoire où l'examen sera fait.

On voit alors apparaître un cytoplasme peu coloré, rose pâle, aux contours cellulaires peu visibles, mais dont le noyau est très net, avec un réseau ou un fond continu correspondant à la chromatine, et des nucléoles clairs, apparaissant en trous. S'il s'agit d'une masse chromatique spécifique du sexe féminin, on voit une image volumineuse, dense, collée contre la membrane nucléaire, pouvant même saillir à l'intérieur du noyau, ou simplement provo-

quer un renflement de sa membrane. L'aspect est donc très caractéristique, et ne se rencontre jamais chez l'homme. Lorsqu'il est présent, c'est toujours chez la femme, mais non constamment dans toutes les cellules femelles : THIRIEZ dit n'avoir trouvé cette image qu'avec une fréquence variable et plutôt faible chez la femme, une dizaine de noyaux devant être souvent examinée avant que la masse chromatique soit trouvée de façon indiscutable. Pour que l'aspect trouvé puisse être utilisé dans le test, il faut se montrer difficile, et ne retenir que les masses volumineuses, compactes, siégeant contre la membrane nucléaire, ce qui permet d'éliminer les aspects trompeurs et de ne retenir vraiment que les images spécifiquement sexuelles.

MOORE et BARR ont récemment préféré les frottis de muqueuse buccale aux biopsies cutanées primitivement utilisées par eux. Cette seconde méthode est plus simple et donne des aspects qu'ils jugent plus caractéristiques. C'est ainsi que l'examen de 140 frottis consécutifs dont la provenance n'était pas indiquée sur les lames ont donné des réponses exactes dans 100 % des cas.

GREENBLATT et collaborateurs ont utilisé la méthode dans les conditions suivantes :

- avec le bord d'un abaisse-langue, ils ont gratté légèrement la muqueuse endobuccale, jugale, et ont étalé le prélèvement sur une lame de verre, fixée immédiatement par immersion dans un mélange à parties égales d'alcool et d'éther. Une série de lames a été colorée par la technique de PAPANICOLAOU, l'autre série par la méthode de MOORE et BARR : fixation dans l'alcool-

éther pendant 2 à 24 heures. La lame a été humidifiée par passage dans l'alcool à 70°, à 50°, puis dans l'eau distillée, chaque fois cinq minutes. La coloration a été obtenue par séjour dans une solution de crésyl violet à 1 % pendant 10 minutes, suivie pour la différenciation, de bain dans l'alcool à 95°, puis dans l'alcool absolu. Enfin, nettoyage dans le xylène, et montage habituel. Les lames ont été étudiées dans l'immersion d'huile. Il ne faut examiner et retenir que les lames correctement colorées au crésyl violet ; on procède alors à la numération des cellules dans lesquelles le noyau est clair. On établit les résultats numériques et les pourcentages.

Dans le groupe des lames provenant de tissus femelles, la valeur moyenne de noyaux à masse chromatique a été de 49,1 %, alors que dans le groupe mâle, la proportion a été de 2,73 %. La comparaison des deux groupes donne une valeur de degré de signification statistique de 7,69, ce qui est suffisamment net pour être utilisé.

°°°

Le diagnostic chromosomique du sexe sur les frottis vaginaux. P.J. CARPENTIER et ses collaborateurs ont observé, après avoir pratiqué les examens des cellules épithéliales provenant de biopsies cutanées, qu'une technique pouvait également être fondée sur l'étude des frottis vaginaux. Puisque les frottis de la muqueuse endo-buccale sont utilisables, il n'y a aucune raison pour que la chromatine sexuelle ne puisse pas être identifiée avec autant de netteté dans les cellules épithéliales du revêtement de la muqueuse vaginale obtenues

par prélèvement facile, puisqu'il s'agit de cellules desquamées. La technique utilisée est celle de PAPANICOLAOU. Les frottis vaginaux peuvent être remplacés par les frottis urétraux. Les auteurs néerlandais ont fait porter leur étude sur des frottis buccaux et vaginaux provenant d'un même sujet et la comparaison, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes, a montré que leur raisonnement était exact. Cependant, les cellules épithéliales vaginales leur ont paru mieux indiquées à l'identification du sexe génétique que les frottis de muqueuse buccale. Chez quarante neuf femmes atteintes d'aménorrhée primaire, l'examen cytologique des frottis vaginaux a fait découvrir dix mâles génétiques, et dans trois de ces derniers cas, on a pu vérifier le diagnostic d'agénésie ovarienne.

°°

Quelques remarques doivent être faites, qui préciseront et limiteront la signification de ce test. La chromatine sexuelle prend donc, comme la chromatine cellulaire, les colorations de l'acide désoxyribonucléique ; mais cette masse chromatique revêt dans les noyaux prélevés chez des êtres femelles un volume et une netteté particulier. Et comme chez la femme, la garniture chromosomique comporte deux chromosomes sexuels **X** il n'est pas impossible, puisque ceux-ci subissent généralement le phénomène de l'hétéroptycnose, que certaines portions, lors de l'interphase au lieu de perdre leur visibilité, s'unissent en restant compactes (THIRIEZ). Ainsi, on est amené à rapprocher l'accolement des deux hétérochromosomes et l'apparition de la chromatine sexuelle. Hypothèse sans doute, qui ne serait vérifiée que si l'on pouvait

suivre le sort des hétérochromosomes. Mais si vraiment la chromatine sexuelle répond à un aspect cytologique particulier des hétérochromosomes, pourquoi alors cette chromatine sexuelle n'apparaît-elle que dans certains noyaux, et non dans tous ? Pour expliquer cette inconstance, qui grè-ve si lourdement la valeur du test cytologique du sexe génétique, il faut avec THIRIEZ retenir certains faits :

- tout d'abord, nous dit cet auteur, les noyaux obtenus sur les frottis peuvent n'être pas tous intacts, et surtout pas toujours accessibles à un bon examen :

- ensuite, il n'est pas impossible que les aspects de chromatine sexuelle correspondent en fait à un moment caractéristique d'un phénomène général : les premiers observateurs avaient parlé de satellite nucléolaire, et il n'est pas impossible que la situation de la masse chromatique ne soit simplement que plus facilement visible, sans être un caractère constant ou obligé.

THIRIEZ fait des réserves sur la signification de la numération des noyaux présentant les masses chromatiques : cependant, il accorde au test une valeur, celle de permettre la détermination pratique du sexe non pas chromosomique, mais plutôt "chromatinien". Dans l'avenir, il n'est pas impossible que des rapports directs entre chromatine sexuelle et hétérochromosome soient établis à la lumière des données cytologiques nouvelles. Nous allons voir que tel qu'il est, le test a dans certains états pathologiques un intérêt indiscutable, sous réserve d'une judicieuse interprétation des faits observés et leur remise dans le contexte anatomoclinique et hormonal.

- IV -

APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

Avant de rechercher les réponses que donne le test cytologique dans les états pathologiques, on a évidemment établi les pourcentages obtenus chez les sujets normaux. Nous avons déjà précédemment indiqué que la proportion avec laquelle les masses de chromatine paranucléaires étaient présentes selon que les frottis provenaient de sujets mâles ou femelles étaient suffisamment différente pour que les chiffres soient retenus et interprétés. Entre la proportion de 49,1 % des noyaux à masse chromatique dans les cellules femelles, et celle de 2,78 % chez les mâles ou encore entre 69 % et 5 %, il est évident que la différence est nette.

Que l'examen porte sur des cellules épithéliales ou muqueuses, buccales, vaginales ou urétrales, ou enfin sur des polymorphonucléaires du sang circulant, les résultats obtenus chez les sujets normaux ou atteints d'affections endocriniennes sont comparables. C'est pourquoi nous les grouperons maintenant sans distinction de la méthode qui a permis de les obtenir.

Pour EMERY, le test a de l'intérêt dans

trois indications principales :

- tout d'abord, dans les cas de pseudo-hermaphrodisme, l'examen cytologique pouvant sans doute supprimer la nécessité de la laparotomie exploratrice ; de même, il doit pouvoir éviter dans un certain nombre de cas le prélèvement de tissu gonadique dans le but d'en préciser les aspects histologiques et chimiques ;

- ensuite, dans les cas médico-légaux, dans lesquels, si les altérations cadavériques ne sont pas trop avancées, il devient possible d'établir le sexe, par exemple celui d'un fœtus, par le seul examen cytologique d'un fragment cutané ;

- enfin, troisième indication, puisque la chromatine sexuelle est visible dans divers tissus du corps, et dans les cellules de certaines formations tumorales, il est d'un certain intérêt dogmatique de déterminer le sexe chromosomique des cellules dans les tissus provenant de tératomes, ou dans les tumeurs sécrétant la gonadotrophine chez des sujets de sexe masculin.

SOHVAL a ainsi appliqué la méthode sur des biopsies cutanées provenant de sujets atteints d'anomalies sexuelles et hormonales. C'est ainsi que la structure nucléaire a donné un aspect mâle chez une malade atteinte d'agénésie ovarienne ou syndrome de Turner ; chez un sujet présentant un hermaphrodisme vrai, enfin chez un pseudo-hermaphrodite mâle.

Le sexe chromosomique a également été trouvé correspondant bien au sexe génital apparent chez un garçon porteur d'une cryptorchidie unilatérale non compliquée ;

chez un homme et chez une femme atteints de syndrome de Cushing, c'est-à-dire d'hypofonction corticosurrénale ; enfin chez un homme et chez une femme atteints de maladie d'Addison, c'est-à-dire d'hypofonction corticosurrénale. Ces premières applications avaient surtout montré que l'identification du sexe chromosomique sur les aspects nucléaires des biopsies cutanées et frottis muqueux devait être intéressante pour la distinction entre pseudo-hermaphrodisme mâle et femelle.

GREENBLATT avait trouvé chez les femmes normales un taux moyen de 49,1 % de noyaux porteurs de masses de chromatine sexuelle. Chez une des pseudo-hermaphrodites femelles examinées par lui, ce taux s'est élevé à 68 % de noyaux à masse chromatique, dans un autre cas analogue, la proportion a été de 44 % ; dans le cas de pseudo-hermaphrodisme mâle, la proportion est tombée à 1 %. Une femme eunuchoïde avec dysgénésie gonadique : la proportion a été de 54 %. Dans ce cas, le sexe chromosomique déterminé par biopsie cutanée a été confirmé par GRUMBACH et par BARR sur les frottis de muqueuse buccale : cette fois, le taux a été de 70 %. Cette observation diffère de celle de GORDON, de celles de GRUMBACH, dans lesquelles on a trouvé des aspects nucléaires mâles.

MOORE, GRAHAM et BARR ont également rapporté des cas de pseudo-hermaphrodismes ainsi étudiés. Ce sont surtout les cas dus à des tumeurs surrénales qui risquent de poser des problèmes de diagnostic sexuel difficiles à trancher par la clinique ou le laboratoire. Ces auteurs avaient d'abord rapporté le cas d'une femme atteinte de syndrome surrénogénital : les noyaux des cellules épidermiques présentaient

des masses chromatiques typiquement femelles. Dans un second cas, concernant un homme pseudo-hermaphrodite, les noyaux étaient de structure typiquement mâle.

BARR et MOORE, GRAHAM ont étudié par la suite une série de 29 hermaphrodites par l'examen des structures nucléaires de biopsies cutanées. Ces malades avaient entre un mois et 68 ans. Dans seize cas, les aspects cytologiques ont été ceux de sujets mâles normaux. Dans treize cas, les aspects étaient ceux de femmes normales. Or, si l'on rapproche les aspects cytologiques des aspects cliniques, on voit que :

- dans 4 cas il s'agissait d'hermaphrodites vrais, dont trois avec des aspects cytologiques du type femelle et du type mâle.

- dans quatorze cas, il s'agissait de femmes pseudo-hermaphrodites. Douze d'entre elles étaient porteuses d'un syndrome surrénogénital, et toutes ont donné des aspects nucléaires typiquement femelles ; deux n'avaient pas de syndrome surrénogénital, l'une présentait un aspect cytologique mâle, l'autre un aspect cytologique femelle.

Cette série se complétait enfin de onze hommes pseudo-hermaphrodites : dans tous les cas, les aspects cytologiques étaient typiquement mâles.

Il semble donc bien que les pseudo-hermaphrodites par hyperplasie corticosurrénale donnent régulièrement des aspects histologiques femelles, ce qui donne au test qui nous occupe une particulière valeur pour le diagnostic des pseudo-hermaphrodismes

d'origine surrénalienne : on sait que les éléments cliniques ne permettent pas toujours de procéder à cette distinction. Par contre, en cas d'hermaphroditisme vrai, ou encore chez les femmes pseudo-hermaphroditiques en dehors de tout syndrome surrénogénital, les aspects nucléaires peuvent aussi bien être mâles que femelles. Ajoutons que ces variétés sont beaucoup plus rares que les pseudo-hermaphroditismes par hyperplasie corticosurrénalienne. Quant aux pseudo-hermaphroditismes hommes, ils se montrent toujours porteurs d'aspects nucléaires typiquement mâles. Les hermaphroditismes qui ne relèvent pas d'une cause surrénale s'accompagnent le plus souvent d'aspects nucléaires de type mâle : l'anomalie sexuelle demeure ici d'étiologie obscure, et peut relever sans doute d'influences hormonales maternelles s'exerçant lors de la vie intra-utérine.

Dans l'agénésie ovarienne de Turner, WILKINS a trouvé, sur huit cas étudiés, six fois les aspects nucléaires de type femelle, et deux fois seulement des aspects de type mâle. Alors même que le développement somatique et sexuel apparaît comme femelle, les malades atteints d'agénésie ovarienne peuvent donc être chromosomiquement des mâles. Il reste donc que le sexe génétique ne doit pas être considéré comme déterminant à lui seul, puisqu'on peut le trouver chez des sujets à comportement opposé. Un sujet mâle du point de vue chromosomique peut fort bien avoir un psychisme féminin, des tendances féminines. A. LEMAIRE a récemment rapporté un cas de dysgénésie gonadique de Turner-Albright chez une malade de 18 ans avec retard de croissance et absence de puberté. Le syndrome est établi sur les caractéristiques somatiques et biologiques.

L'utérus est absent. Sur des coupes de peau, on a étudié environ 300 noyaux épidermiques ; or pour 100 noyaux examinés, on n'a trouvé en moyenne qu'une seule fois la masse chromatinique Feulgen positive caractéristique du sexe génétique femelle. Autrement dit, la malade est génétiquement mâle. Ce qui s'accorde avec la série de 22 malades de GRUMBACH, chez lesquelles le sexe génétique a été trouvé mâle dans 20 cas.

Il était intéressant d'appliquer le test à des cas moins tranchés, tels que homosexuels, hommes s'habillant en femmes, fétichistes, etc... L'homme qui s'habille en femme pense qu'il est une femme qui, par une anomalie de développement, a présenté les attributs sexuels masculins. Or ici l'examen des biopsies cutanées a toujours donné des aspects nucléaires typiquement mâles (BARR et HOBBS). Autrement dit, ces cinq malades étaient porteurs de l'ensemble chromosomique XY mâle. Et cependant, il n'est pas exclu que ces malades soient génétiquement anormaux, l'aspect nucléaire ne suffisant pas à lui seul à révéler toutes les altérations au niveau du gène.

CARPENTIER et ses collaborateurs, nous l'avons vu plus haut, ont utilisé la méthode de l'examen des frottis vaginaux dans la détermination du sexe génétique, la valeur de cette technique leur étant apparue indiscutable, puisque les résultats se superposent avec ceux des examens des frottis de muqueuse buccale. Ils ont examiné les frottis vaginaux de quarante neuf femmes atteintes d'aménorrhée primaire, avec dans dix cas la découverte de dix sexes génétiques mâles ; trois de ceux-ci correspondaient à une agénésie ovarienne de Turner-Albright.

Les méthodes de détermination du sexe chromosomique apportent donc des notions génétiques susceptibles de trancher le diagnostic dans un certain nombre d'états endocriniens dans lesquels le bilan sexuel reste difficile à établir.

Cela ne veut évidemment pas dire d'une part que ce test est absolument infaillible, puisqu'il ne s'agit que d'une proportion de noyaux à masse chromatinienne, proportion qui risque de dépendre de la valeur de la technique, du mode de prélèvement et de coloration des frottis. Il faut surtout procéder à l'examen d'un très grand nombre de noyaux avant de conclure.

Enfin, les notions ainsi fournies doivent venir s'insérer avec prudence et discernement dans un contexte à la fois clinique, anatomopathologique, biologique et psychique. Dans les états pathologiques intersexués, il est bien évident qu'un tel examen apporte des notions nouvelles dans le problème de l'orientation du sexe. Mais il connaît aussi des limites, à la fois par suite des erreurs toujours possibles de technique et d'interprétation, et aussi parce que le sexe génétique peut parfois coexister avec un contexte sexuellement opposé dont il faut tenir compte. Dans la distinction entre étiologie surrénocorticale d'un syndrome intersexué, et absence d'hyperfonction de cette glande, le test peut être décisif. Et les conséquences pratiques du choix d'une hormonothérapie sexuelle d'une part, d'une hormonothérapie intensive chez la femme enceinte d'autre part, avec risques de retentissement sur le fœtus, ne doivent pas être perdues de vue.

- V -

CONCLUSIONS

--:--

I.- Les recherches cytologiques de ces dernières années, basées sur des techniques de plus en plus fines, ont permis d'établir que dans certains tissus animaux et humains, les cellules nerveuses, les cellules épithéliales appartenant au revêtement cutané, à la muqueuse buccale et vaginale, pouvaient présenter des particularités nucléaires : à savoir, présence de masses de chromatine volumineuses et bien visibles lorsque la cellule appartient à un organisme femelle, absence de ces masses chez les êtres mâles.

II.- En pratique, cette distinction n'est pas aussi tranchée, puisque tous les noyaux femelles ne sont pas pourvus de ces masses de chromatine, alors que celles-ci existent dans une faible proportion des éléments cellulaires mâles. C'est donc par le pourcentage, le développement et l'apparence visible que ce caractère sexuel existe.

III.- Diverses hypothèses ont été avancées pour rendre compte de ces particularités nucléaires sexuelles. Cette chromatine sexuelle, bien colorable,

semble bien en rapport avec les chromosomes sexuels ; chez la femelle, il existe, on le sait, deux chromosomes X alors que chez le mâle il n'en existe qu'un accompagné d'un chromosome Y de faible dimension. La fusion des deux chromosomes X des cellules femelles serait à l'origine de la masse chromatique nucléaire ainsi liée au sexe.

IV.- Des applications pratiques ont rapidement dérivé de ces notions ; étude de biopsies cutanées, de frottis de muqueuse orale ou vaginale, convenablement fixés et colorés, et numération des cellules à noyau présentant la chromatine sexuelle. On a pu ainsi établir que dans l'organisme femelle, la proportion de tels noyaux était de 50 à 70 pour 100, dans l'organisme mâle, entre 1 et 5 pour 100.

V.- La détermination cytologique du sexe génétique offre un gros intérêt dans les états pathologiques comportant des anomalies anatomiques et biologiques de la sexualité. La proportion des noyaux à chromatine sexuelle correspond généralement bien au bilan sexuel ; dans les cas douteux, elle permet une utile orientation du diagnostic et de l'attitude thérapeutique, compte tenu des limites d'interprétation d'un tel test replacé dans le contexte bioclinique et aussi psychique.

--::--

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

—:—

- M.L. BARR, L.F. BERTRAM, H.A. LINDSAY
The morphology of the nerve cell
nucleus, according to the sex
Anat. Rec. CVII p. 283 juill. 1950
- M.L. BARR, G.E. HOBBS
Chromosomal sex in transvestites
Lancet I p. 1109-1110 29 mai 1954
- M.L. BARR
An interim note on the application of
the skin biopsy test of chromosomal
sex to hermaphrodite
Surg. Gyn. Obst. XCIX p. 184-186 1954
- P.J. CARPENTIER, L.A.M. STOLTE, &
G.P. VISSCHERS
Détermination du sexe génétique à l'ai-
des frottis vaginaux
Nederl. Tijdschr. Geneesk. C p. 154-
157 21 janv. 1956
- W.M. DAVIDSON, D.R. SMITH
A morphological sex difference in the
polymorphonuclear leucocytes
Brit. Med. Journ. II p. 2-6 3 juill.
1954

- J.L. EMERY, M. MAC MILLAN
Observations on the female sex chromatin in human epidermis and on the value of skin biopsy test in determining sex
Journ. Path. Bact. LXVIII p. 17-22
Juill. 1954
- M.A. GRAHAM, M.L. BARR
A sex difference in the morphology of metabolic nuclei in somatic cells of the cat
Anat. Rec. CXII p. 709 avril 1952
- R.B. GREENBLATT, N. CARMONA, L. HIGDON
Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in the tall eunuchoid female
Journ. Clin. Endocrinol. XVI p. 235
fév. 1956
- R.B. GREENBLATT, O. MATEO DE ACOSTA,
E. VASQUEZ, D.F. MULLINS jr.
Oral mucosa spears in detection of genetic sex
Journ. Am. Med. Assoc. CLXI p. 683-685
23 juin 1956
- M.M. GRUMBACH, J.J. VAN WYK, L. WILKINS
Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian Agenesis) ; relationship to male pseudo-hermaphroditism and theories of human sex differentiation
Journ. Clin. Endocrinol. XV p. 1161
oct. 1955
- H. HINGLAIS, M. HINGLAIS
Le diagnostic chromosomique du sexe chez l'adulte
Presse Méd. LXIII p. 337-338 5 mars 1955

HUNTER, LENNOX, PEARSON
Sexing skin
Lancet I p. 373 1954

A. JOST
Recherches sur la différenciation
sexuelle de l'embryon de lapin
Arch. Anat. Micr. XXXVI p. 271-315
1947

A. LERAÏPE, E. MOUSSON, G.P. MICHAUD,
Ch. SORS
L'hyperplasie gonadale et sexe génétique
(syndrome de Turner-Albright)
Presse Méd. LXIII p. 1785-1787 25
déc. 1955

E. MAREERGER, W.O. NELSON
Sexual differences in epidermal
nuclei of human skin
Journ. Clin. Endocrinol. Metabolism
XIV p. 768 1954 et
Anat. Rec. CXVIII p. 399 1954

E. MAREERGER, R.A. BOCCARELLA, W.O. NELSON
Oral smear as a method of chromosomal
sex detection
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. LXXXIX
p: 488 juill. 1955

K.L. MOORE, M.L. BARR
Morphology of the nerve cell nucleus
in mammals, with special reference
to the sex chromatin
Journ. Comp. Neurol. XCVIII p. 213
1953

K.L. MOORE, M.A. GRAHAM, M.L. BARR
The detection of chromosomal sex in
hermaphroditis from a skin biopsy
Surg. Gyn. Obst. XCVI p. 641 1953

- K.I. MOORE, M.L. BARR
Nuclear morphology according to sex,
in human tissues
Acta anat. XXI p. 197-208 1954
- K.L. MOORE, M.L. BARR
Smears from the oral mucosa in the
detection of chromosomal sex
Lancet II p. 57-58 9 juill 1955
- N. NIEMANN, M. PIERSON, B. PIERSON,
J. de WYN
Aperçu sur la différenciation sexuel-
le ; les nouvelles méthodes cytologi-
ques de diagnostic du sexe génétique ;
leur application clinique
Semaine des Hôpitaux Paris XXXII
p. 1132-1144 30 mars 1956
- P.E. POLANI, W.F. HUNTER, B. LENNOX
Chromosomal sex in Turner's syndrome
with coarctation of aorta ; prelimi-
nary communication
Lancet II p. 120 17 juill. 1954
- A.E. SEVERINGHAUS
Sex chromosomes in a human intersex
Am. Journ.-Anat. LXX p. 73 janv.
1942
- A.R. SCHVAL, J.A. GAINES, A.L. GASRILOVE
Clinical experiences with the skin
biopsy method of detecting chromosomal
sex
Am. Journ. Obst. Gyn. LXX p. 1074-
1082 nov. 1955
- H. THIRIEZ
A propos des méthodes de détermination
du sexe chromosomique
Presse Méd. LXIV p. 1312 14 juill
1956

L. WILKINS, M. M. GRUMBACH

Chromosomal sex in "Ovarian Agene-
sis"

Journ. Clin. Endocrinol. XIV p. 1270-
1271 oct. 1954

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
I.- Introduction	13
II - Principes	19
III - Techniques	25
IV - Applications cliniques	32
V - Conclusions	39
VI - Bibliographie	41

- :-

SERMENT

- :-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

- :-

